Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. Your health and safety... our priority.

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 18 • numéro 4 • octobre 2008

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Toxine botulinique de type A et dispersion à distance de la toxine 1
Présentation de cas : IgIV et syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel 3
Chlorure de césium et arythmies ventriculaires 3
Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet** à **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Toxine botulinique de type A (Botox) et dispersion à distance de la toxine

Des produits de santé contenant de la toxine botulinique ont fait récemment l'objet d'avis en matière d'innocuité pour leur association soupçonnée avec la dispersion possible de la toxine vers des régions du corps éloignées des sites d'administration (dispersion à distance ou systémique de la toxine)[1,2]. Au Canada, la toxine botulinique de type A est commercialisée sous les noms de Botox et Botox Cosmétique. Botox est indiqué pour le traitement de la dystonie cervicale, du blépharospasme associé à la dystonie, du strabisme, du pied bot équin dynamique résultant de la spasticité chez les enfants atteints d'infirmité motrice cérébrale, de l'hyperhidrose axillaire et de la spasticité focale[3]. Botox Cosmétique est indiqué pour le traitement des rides faciales[4].

Il peut y avoir dispersion locale de la toxine botulinique dans les tissus voisins comme dans le cas de dysphagie déclarée avec l'utilisation de la toxine botulinique de type A chez des patients atteints de dystonie cervicale[5]. De plus, des effets indésirables (EI) suggérant le botulisme ont été déclarés et peuvent se produire suite à la dispersion systémique de la toxine au-delà du site d'injection[2]. Les symptômes du botulisme peuvent inclure la faiblesse ou la paralysie musculaire, la dysarthrie, la dysphagie et la dysphonie[3]. Les complications graves du botulisme comprennent la dépression respiratoire et la dysphagie, qui peuvent entraîner une pneumonie par aspiration. Ces manifestations peuvent être mortelles si elles ne sont pas traitées[5,6].

Au 28 mars 2008, Santé Canada avait reçu 13 déclarations décrivant des effets indésirables qui suggèrent une dispersion à distance de la toxine et soupçonnés d'être associés au Botox et au Botox Cosmétique (tableau 1). Aucun cas de dispersion à distance de la toxine n'a été confirmé médicalement. Dix des 13 cas ont été jugés graves car la réaction a mis la vie en danger (1 cas) ou entraîné une hospitalisation (3 cas), une incapacité soutenue (1 cas) ou la mort (5 cas). Les déclarations portaient sur 7 adultes et 4 enfants (l'âge n'a pas été indiqué dans 2 cas). Tous les patients sauf un ont reçu le Botox pour une indication thérapeutique plutôt que cosmétique; 4 patients ont reçu le Botox pour une indication non conforme à l'étiquette.

On rappelle aux professionnels de la santé et aux consommateurs que les produits de santé contenant de la toxine botulinique devraient être administrés seulement aux doses recommandées et pour les indications autorisées. Les patients devraient communiquer avec leur médecin ou leur pharmacien s'ils ont des questions au sujet du Botox ou du Botox Cosmétique, ou s'ils ont un effet indésirable. Les professionnels de la santé sont aussi encouragés à signaler à Santé Canada tout effet indésirable qu'ils soupçonnent associé au Botox ou au Botox Cosmétique.

Mélanie Derry, PhD; Kelly Robinson, MSc; Elaine Taylor, MD, CMF, Santé Canada

Références

1. *Santé Canada se penche sur la question de la dispersion de la toxine possiblement associée au Botox et à Botox Cosmetic*. Ottawa : Santé Canada; 20 février 2008. Disponible : www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2008/2008_32_fra.php (consulté le 9 juin 2008).
2. *Early communication about an ongoing safety*

reverse — Botox and Botox Cosmetic (botulinum toxin type A) and Myobloc (botulinum toxin type B). Rockville (MD) : US Food and Drug Administration; 8 février 2008. Disponible : www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinum_toxins.htm (consulté le 15 avril 2008).

3. *Botox (toxine botulinum de type A injectable)* [monographie du produit]. Markham (ON) : Allergan Inc.; 2007.
4. *Botox Cosmétique (toxine botulinum de type A injectable)* [monographie du produit]. Markham (ON) : Allergan Inc.; 2007.
5. Brook I. Botulism: the challenge of diagnosis and treatment. *Rev Neurol Dis* 2006;3(4):182-9.
6. Palmer JL, Metheny NA. Preventing aspiration pneumonia in older adults with dysphagia. *Am J Nurs* 2008;108(2):40-8.

Tableau 1 : Résumé des déclarations d'effets indésirables suggérant une dispersion à distance de la toxine, soupçonnés d'être associés à la toxine botulinique de type A et signalés à Santé Canada jusqu'au 28 mars 2008*

Cas	Âge/ sexe du patient	Effet indésirable† (délai d'apparition‡)	Indication	Dose	Renseignements complémentaires	Issue§
1	69/F	Dysphagie (jour 2); asthénie (jour 2); trouble respiratoire (jour 3)	Dystonie cervicale	100 U	Parkinsonisme et dégénérescence strionigrique possible; médicaments concomitants : lévodopa-carbidopa, pergolide, témazépam	Décès
2	ND/M	Trouble gastrointestinal; paresthésie; trouble vasculaire périphérique; asthénie (même jour)	Non indiquée	Non indiquée	Exposition antérieure au Botox sans effets indésirables	Non-rétabli
3	54/F	Arrêt respiratoire; aphonie; voix rauque (ND)	Migraine et céphalalgie occipitale (non conforme)	100 U	Utilisation de bupivacaïne (aussi soupçonnée dans le cas de l'arrêt respiratoire); aphonie et voix rauque qui peuvent être attribuables à l'intubation	Rétablie sans séquelles
4¶	31/F	Dysphagie; enflure de la gorge, non spécifique; maux de tête; réaction allergique; paralysie faciale; fatigue (même jour)	Rides faciales	20 U	Réaction allergique possible au Botox Cosmétique; la patiente prenait des produits pour dormir, ce qui suggère une fatigue préexistante	Non-rétablie (fatigue)
5	55/M	Trouble de l'élocution; dysarthrie; faiblesse musculaire (même jour)	Torticolis	300 U	Symptômes qui suggèrent aussi un accident vasculaire cérébral	Non indiquée
6	36-37/F	Asthénie aux jambes; étourdissements; problèmes de contrôle de la vessie (même jour)	Spasmes musculaires	Non indiquée	Spasmes musculaires dans la jambe gauche attribuables à la sclérose en plaques	Non-rétablie
7	60/F	Pneumonie par aspiration; dysphagie (1 mois)	Spasmes musculaires	500 U	Spasticité musculaire attribuable à l'infirmité motrice cérébrale; trouble d'étouffement progressif (6 mois)	Décès
8	1/M	Myélite transverse (9 jours)	Pied bot (non conforme)	94 U	Diagnostic erroné possible de myélite transverse au lieu de dispersion de la toxine	Non-rétabli
9	9/M	Trouble respiratoire (11 jours)	Hypersalivation (non conforme)	90 U	Infirmité motrice cérébrale; utilisation du clonazépam; antécédents de crises d'épilepsie	Décès
10	11/F	Infection respiratoire (3 jours)	Hypersalivation (non conforme)	100 U	Infirmité motrice cérébrale sévère; anesthésique général utilisé; 3 épisodes d'infection respiratoire après exposition au Botox à 3 dates différentes	Rétablie sans séquelles
11	13/M	Pneumonie par aspiration (14 jours)	Spasmes musculaires	400 U	Infirmité motrice cérébrale; troubles épileptiques sévères; infections respiratoires à répétition, y compris pneumonie par aspiration; reflux sévère	Décès
12	67/F	Pneumonie par aspiration; apnée; asthénie; blépharoptose; dyspnée; douleur à la poitrine; faiblesse musculaire (3 semaines)	Dystonie cervicale	220 U	Dystrophie myotonique; fibrillation auriculaire; hypothyroïdie; arthrose	Décès
13	ND/M	Migraine; faiblesse; fièvre; vision floue (quelques jours)	Hyperhidrose	300 U	Lorazepam	Non-rétabli (faiblesse au site d'injection)

Note : ND = non disponible.

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables (EI) étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients ni de la durée de commercialisation du médicament.**

†Selon la terminologie du *Dictionnaire des effets indésirables de l'Organisation mondiale de la Santé* (WHOART).

‡Estimé à compter du début du traitement.

§Au moment de la déclaration.

¶Patient a reçu du Botox Cosmétique.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

L'immunoglobuline intraveineuse : association soupçonnée avec le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel

Le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI) est un syndrome clinique qui se manifeste sous forme d'hypoxémie aiguë et d'œdème pulmonaire non cardiogène et qui apparaît durant, ou dans les 6 heures suivant une transfusion sanguine[1,2]. Le TRALI est une importante cause de décès associé à la transfusion, mais il demeure probablement sous-diagnostiqué et sous-déclaré[2]. Dans la littérature médicale, il y a peu de déclarations de TRALI chez des patients auxquels on a administré de l'immunoglobuline intraveineuse (IgIV)[3]. Dans la monographie canadienne du Gamunex (IgIV humaine 10 %), on recommande de surveiller l'apparition d'effets indésirables pulmonaires chez les personnes qui reçoivent de l'IgIV[4].

Santé Canada a reçu une déclaration d'un homme de 38 ans qui avait reçu du Gamunex pour traiter une cellulite thoracique à streptocoque, qui avait aussi nécessité un débridement. Après 2 heures et 50 minutes de perfusion, soit après avoir reçu 57,5 g de Gamunex, le patient a eu de l'hypotension et une dyspnée. On a mis fin à la perfusion. Les résultats d'une radiographie pulmonaire étaient compatibles avec un diagnostic de TRALI. Le patient a été transféré aux soins intensifs où il a fallu l'intuber. Au moment de la déclaration, on attendait le résultat d'un test de détection d'anticorps anti-antigènes d'histocompatibilité (HLA).

Références

1. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* 2004;44(12):1774-89.
2. Toy P, Popovsky MA, Abraham E et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med* 2005;33(4):721-6.
3. Rizk A, Gorson KC, Kenney L, et al. Transfusion-related acute lung injury after the infusion of IVIG. *Transfusion* 2001;41(2):264-8.
4. *Gamunex (immunoglobuline humaine intraveineuse à 10 %)* [monographie du produit]. Toronto : Bayer Inc; 2005.

Chlorure de césium et arythmies ventriculaires

Le chlorure de césium non radioactif (CsCl) est utilisé par voie orale comme produit de santé naturel. Même si l'utilisation thérapeutique n'est pas autorisée au Canada, des produits non autorisés contenant du césium peuvent être achetés (p.ex., sur Internet) et sont utilisés pour l'autotraitement du cancer. Au 28 mai 2008, Santé Canada avait reçu 3 déclarations de prolongation de l'intervalle QT et de tachyarythmie ventriculaire soupçonnées d'être associées à l'utilisation orale du CsCl.

Dans un cas, une femme de 84 ans a pris du CsCl (poudre de qualité réactif, 1 g par voie orale 3 fois par jour) pour autotraiter un hypernéphrome. Un mois plus tard, elle a été hospitalisée ayant un état de conscience diminué et une tachycardie ventriculaire avec prolongation de l'intervalle QT. On lui a administré du bleu de Prusse et de l'isoprotérénol pour maintenir son rythme cardiaque. La patiente ne s'était pas encore rétablie au moment de la déclaration.

Les 2 autres cas décrivaient des symptômes semblables et ont été publiés dans la littérature. Dans un cas, une femme de 52 ans a pris du CsCl (3 g par jour, par voie orale) afin de traiter un cancer du côlon avec métastases au foie[1]. Dans le deuxième cas, un homme de 62 ans a pris du CsCl (1 g par voie orale 3 fois par jour) contre un cancer de la prostate[2]. Ce dernier patient avait aussi reçu auparavant un traitement naturopathique de CsCl, 2 g intraveineux 4 fois par jour pendant 2 semaines. Dans ces 2 cas, d'autres effets indésirables comme des extrasystoles ventriculaires, une syncope et une hypokaliémie, ont été signalés. Dans le deuxième cas, on a aussi signalé des torsades de pointe, et la tachyarythmie avec prolongation de l'intervalle QT a persisté après que la concentration de potassium sérique soit revenue à la normale. Les 2 patients se sont rétablis après avoir cessé de prendre le CsCl.

Les effets du CsCl sur le rythme cardiaque ont été démontrés par des études sur des animaux au cours desquelles on l'a utilisé pour provoquer des arythmies ventriculaires expérimentales[3]. Même si l'on ne comprend pas entièrement le mécanisme, on sait que le CsCl bloque un certain nombre de canaux potassiques, y compris plusieurs de ceux qui jouent un rôle dans le potentiel d'action cardiaque[4,5].

Les professionnels de la santé devraient être conscients que les patients atteints d'un cancer peuvent recourir à des thérapies parallèles non autorisées. Ils sont encouragés à discuter de cette utilisation avec leurs patients. Les effets indésirables liés au CsCl devraient être signalés au Programme Canada Vigilance de Santé Canada (www.santecanada.gc.ca/medeffet).

Danika Painter, PhD; Elliot Berman, MD; Karen Pilon, inf., Santé Canada

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

References

1. Lyon AW, Mayhew WJ. Cesium toxicity: a case of self-treatment by alternative therapy gone awry. *Ther Drug Monit* 2003;25(1):114-6.
2. Pinter A, Dorian P, Newman D. Cesium-induced torsades de pointes. *N Engl J Med* 2002;346(5):383-4.
3. Jones DL, Petrie JP, Li HG. Spontaneous, electrically, and cesium chloride induced arrhythmia and afterdepolarizations in the rapidly paced dog heart. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24(4 pt 1):474-85.
4. Vyas H, Johnson K, Houlihan R, et al. Acquired long QT syndrome secondary to cesium chloride supplement. *J Altern Complement Med* 2006;12(10):1011-4.
5. Zhang S. Isolation and characterization of I_{to} in cardiac myocytes by Cs^+ permeation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290(3):H1038-49.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés sur le site Web de Santé Canada du 16 mai au 1 août 2008)

Date	Produit	Sujet
31 juil	Ceftriaxone	Interactions fatales entre la ceftriaxone et le calcium
24 juil	Produits étrangers	Alertes concernant les produits de l'étranger
22 juil	Jin Bu Huan	Mise en garde de ne pas utiliser des comprimés antalgiques
22 juil	Wild Vineyard	Des produits non homologués posent un risque pour la santé
18 juil	Ratio-Metformin	Renseignements d'innocuité concernant le lot 638812
18 juil	Brosses à dents	Avis concernant un risque potentiel d'étouffement
18 & 17 juil	Sandoz Timolol	Avis de retrait des solutions ophtalmiques 0,25% et 0,5%
15 juil	DDAVP	Préparations intranasales et risque plus élevé d'hyponatrémie
11 juil	Twinject	Anomalies signalées posent un risque potentiel pour la santé
11 juil	Avastin	Emploi concomitant d'Avastin et de sunitinib, et anémie hémolytique microangiopathique
10 juil	Purepillz	Avis de ne pas utiliser des produits non autorisés
9 & 8 juil	Ratio-Morphine	Rappel en raison du risque de surdose accidentelle
7 juil	Produits étrangers	Alerte concernant les produits de l'étranger
3 juil	Concentrés d'acide	Rappel concernant les concentrés d'acide pour hémodialyse
30 juin	Produits étrangers	Alertes concernant les produits de l'étranger
25 juin	Thermobandes	Rappel de produit : Thérapie de la Chaleur de Tensor
24 juin	Produits étrangers	Alertes concernant les produits de l'étranger
23 & 18 juin	Abacavir	Accroissement possible du risque d'infarctus du myocarde
18 juin	6-OXO et 1-AD	Mise en garde de ne pas utiliser ces suppléments
13 juin	Champix	Nouveaux renseignements en matière d'innocuité
11 juin	Héparine	Matériels médicaux enduits d'héparine contaminée
5 juin	Desire	Lots contenant un ingrédient non indiqué sur l'étiquette
2 juin	Somavert	Augmentation du risque d'élévation des enzymes hépatiques
2 juin	Tysabri	Lésions hépatiques et réactions d'hypersensibilité
30 mai	Produits étrangers	Alerte concernant les produits de l'étranger
28 mai	Dentifrices de l'étranger	Mise à jour concernant les dentifrices contenant du diéthylèneglycol
23 mai	Definity	Effets indésirables de type cardio-pulmonaire graves
22 mai	Desire	Mise en garde de ne pas utiliser tout produit non homologué
7 mai	Traitement de surface Trillium	Produits de circulation extra-corporelle fabriqués avec de l'héparine contaminée
7 mai	Traitement de surface Carmeda	Produits de circulation extra-corporelle fabriqués avec de l'héparine contaminée

Les avis sont disponibles à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet** à **www.santecanada.gc.ca/medeffet**

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Équipe de rédaction

Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Jared Cousins, BSP
Christianne Scott, BPharm, MBA
Marielle McMorran, BSc, BSc(Pharm)

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2008 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-18-4F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.